

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета Шахматова Игоря Ильича на диссертационную работу Иргашевой Джамили Закировны на тему **«Физиологические особенности стволовых клеток, применяемых для лечения различных заболеваний в Таджикистане»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – Физиология, 14.02.02 – Эпидемиология

Актуальность темы исследования

Диссертация Иргашевой Д.З. посвящена решению важной задачи по разработке методов оценки функционального состояния организма, иммунного статуса и качества жизни при применении стволовых клеток для лечения болезней. Исследование фокусируется на анализе сердечного ритма для определения различных состояний здоровья, от оптимальных до преморбидных. Также изучается, как заболевания и медицинские процедуры влияют на разные аспекты жизни пациентов, что помогает в проведении более эффективного лечения. Особое внимание уделяется иммунному ответу на стволовые клетки, что критично для предотвращения их отторжения.

Анализ литературных источников, посвящённых клеточной терапии, показывает, что её влияние и результаты могут существенно различаться у пациентов с различными заболеваниями. При этом, во многих случаях отмечается положительный эффект от применения данного метода лечения.

Работа Иргашевой Д.З. вносит значительный вклад в медицинскую практику, определяя критерии оценки и безопасности использования клеточной терапии.

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Цель и задачи диссертации, дизайн и методология исследования, использованные методы диагностики в ходе выполнения исследования вполне соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан, отрасли здравоохранения и социального обеспечения по специальностям: 03.03.01 – Физиология, 14.02.02 – Эпидемиология.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная новизна работы заключается в идентификации физиологических механизмов воздействия стволовых клеток, особенно CD133+, и определении точных критериев для оценки и прогнозирования изменений функционального состояния организма. Исследование показало, что стволовые клетки значительно улучшают качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми и хроническими заболеваниями, снижая выраженность болевого синдрома и улучшая функциональное состояние.

На основании результатов исследования разработаны методические подходы, включающие статистические, интегральные показатели, а также спектральный анализ variability сердечного ритма, что позволяет оценивать и прогнозировать функциональное состояние организма до и после клеточной терапии. Были установлены градации показателей, разделяющие шесть различных функциональных состояний, от оптимального с высокой стрессоустойчивостью до преморбидного с низкой стрессоустойчивостью.

На основании результатов проведенного исследования соискателем разработан алгоритм раннего выявления эффективности и безопасности клеточной терапии. Практическая значимость неоспорима: сравнительный анализ состояния, качества жизни и иммунного статуса пациентов до и после терапии поможет врачам точнее корректировать лечение, делая его более эффективным и целенаправленным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и научная новизна

Комплексный подход к изучению проблемы, а также проведенные в работе аналитические расчёты подтверждают согласованность и точность сделанных выводов и оценок. Эти факторы способствуют высокой научной и практической ценности предложенных рекомендаций.

Полученные результаты при выполнении диссертации и статистическая обработка полученных результатов позволили автору получить новые данные о значении эффективности текущего состояния функциональной системы, иммунного статуса при планировании клеточной терапии.

Ценность и новизна результатов диссертации также обусловлены глубоким анализом современной научной литературы и интерпретацией существующих методов исследований, что позволило автору предложить инновационные подходы к лечению различных заболеваний с использованием стволовых клеток CD133+. Полученные результаты были изложены в виде ежегодных докладов на научных конференциях, публикаций в профильных изданиях в передовых рецензируемых журналах Республики Таджикистан и стран ближнего и дальнего зарубежья, также в

международных журналах SCOPUS и полностью согласуются с представлениями современной медицины. Все эти аспекты способствовали тому, что выводы и практические рекомендации диссертации основаны на научном анализе проведенных исследований и имеют важное практическое значение для медицинской науки и практики.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, которые наглядно представлены в таблицах и иллюстрациях. Достаточный объем исследуемых материалов подтверждает надёжность и достоверность полученных результатов. Выявленные подходы к оценке и прогнозированию эффективности и безопасности клеточной терапии в Республике Таджикистан позволили автору разработать адаптированный алгоритм клеточной терапии. Этот алгоритм может служить основой для последующих научных исследований, направленных на дальнейшее улучшение ранней диагностики и эффективности клеточной терапии.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Полученные результаты в диссертации имеют важное научно-практическое и социально-экономическое значение. При их широком клиническом внедрении улучшается своевременная диагностика клеточной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), циррозом печени (ЦП) и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК), что позволяет контролировать текущее состояние и тем самым повысить качество медицинской помощи этой категории больных. Практическая значимость диссертации выражается в разработке новых методов и подходов в оценке и прогнозировании эффективности и безопасности клеточной терапии, использовании предложенного способа комплексной оценки функционального состояния, иммунного статуса и качества жизни у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК, внесении значительного вклада в теоретическое обогащение медицины и способствовании разработки новых подходов на основе использования стволовых клеток.

Таким образом, структура диссертации, полученные данные, уровень и глубина анализа позволили автору сделать обоснованные выводы и дать важные практические рекомендации. Заключение и рекомендации по практическому применению достаточно аргументированы, обоснованы и вытекают из поставленных задач.

Материалы проведенных исследований внедрены в Лаборатории стволовых клеток ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», учебно-педагогический процесс на кафедрах нормальной физиологии ГОУ «ТГМУ

имени Абуали ибни Сино», нормальной и патологической физиологии ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» и НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана».

Личный вклад соискателя в разработке научной проблемы с оценкой его значимости

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы значителен и многогранен. Автор лично участвовал в постановке целей и задач исследования, осуществлял курацию пациентов, проводил клеточную терапию и различные методы исследования. Помимо этого, Иргашева Д.З. занималась сбором, анализом клинического материала, а также статистической обработкой данных, что позволило получить значимые результаты. На основе этих данных соискатель подготовила ряд публикаций и докладов по результатам выполненной работы, с которыми активно выступала на научно-практических конференциях разного уровня, что, безусловно, позитивно характеризует её вклад в развитие представлений по изучаемому вопросу у научного сообщества и подчеркивает значимость проведённых исследований.

Публикации результатов диссертации в рецензируемых научных журналах

Соискателем по теме диссертации опубликовано 38 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах SCOPUS, 7 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации, оценка содержания и замечания по ее оформлению

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 215 страницах компьютерного текста. Структура диссертации включает введение, общую характеристику работы, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перечня использованной литературы и списка опубликованных работ соискателя. Библиографический указатель содержит 300 источников, из них 29 - на русском и 271 – на английском языках. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 30 рисунками, которые наглядно отражают данные исследования.

Объектом исследования служили 62 больных (53 мужчины и 9 женщин в возрасте 40-65 лет). Из них 45 человек страдало ишемической болезнью сердца, 10 - облитерирующими заболеваниями нижних

конечностей и 7 - циррозом печени.

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведённого исследования, чётко формулируются его цели и задачи. Описываются объект и предмет исследования, а также подчёркивается соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Таджикистан. В диссертации излагаются научная новизна и практические результаты, подробно раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, а также их внедрение в практику здравоохранения. Также представлены сведения о публикациях, основанных на результатах исследования, включенных в структуру диссертации.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы с выделением нерешенных аспектов эффективности клеточной терапии. Она состоит из 6 подразделов, где автором, с использованием литературных источников последних лет, раскрыты важнейшие аспекты изучаемой проблемы, объективно освещены различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования, сделан вывод о важности проведения дальнейших научных исследований. Автор подчеркивает, что в обзоре литературы особое внимание уделяется комплексному анализу современных достижений в области стволовых клеток. Изучены различные источники, которые подтверждают ключевую роль стволовых клеток в регенеративной медицине и их потенциал для лечения широкого спектра заболеваний. Анализ публикаций позволяет автору остановиться как на уже устоявшихся практиках использования стволовых клеток, так и на новых перспективных направлениях их применения, включая моделирование болезней, разработку персонализированных методов лечения и инженерию тканей. Диссертант также указывает на существующие пробелы в текущих исследованиях, особенно в части понимания механизмов взаимодействия стволовых клеток с иммунной системой организма, что является критически важным для предотвращения иммунного отторжения. Обзор выделяет необходимость дальнейших исследований для определения оптимальных условий культивирования и применения стволовых клеток в клинической практике.

Также диссертант акцентирует внимание на важности разработки новых количественных критериев для оценки и прогнозирования эффективности стволовых клеток, что может значительно улучшить их клиническое использование и ускорить внедрение новых терапевтических методов в медицину.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит детальную клинико-демографическую характеристику 62 больных с ИБС, ЦП и ОЗНК, а также описание этапов, характеристики, объема и методов исследования. Из данной главы следует, что диссертант использовал современные методы исследования оценки функционального состояния и адаптационных возможностей организма пациентов, анализ клеточных подпопуляций иммунной системы, оценку качества жизни у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК. Всё это позволяет сделать заключение о достоверности и воспроизводимом характере полученных автором фактов.

Третья глава посвящена анализу функционального состояния по всем статистическим, интегральным показателям и спектральному анализу ВСР у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до, через один и три месяца после введения стволовых клеток. Анализ результатов, полученных у пациентов с ИБС, показал значительное улучшение функционального состояния после введения стволовых клеток. Изначально 62,8% пациентов были классифицированы как ПС2, и 37,2% - как ПС1. Через месяц после терапии доля пациентов в состоянии ПС2 уменьшилась до 26,8%, а в состоянии ПС1 увеличилась до 46,8%. Через три месяца количество пациентов с ПС2 сократилось до 17,3%, а с ПС1 — до 25,2%. Также было зафиксировано появление пациентов с состоянием ДС2 и ДС1. При этом, у пациентов с циррозом печени через один и три месяца после введения стволовых клеток не наблюдалось значительного улучшения функционального состояния. Большинство пациентов сохраняло свои исходные показатели, что указывает на необходимость дополнительных исследований для оптимизации подходов клеточной терапии в этой категории. Исследование пациентов с ОЗНК выявило положительную динамику после клеточной терапии. Изначально 43,7% пациентов относились к категории ПС2, 30,8% — к ПС1 и 25% — к ДС2. Через месяц процент пациентов в ПС2 сократился до 13,8%, в то время как доля в ПС1 выросла до 36,7%, а в ДС2 — до 36,1%. Через три месяца количество пациентов в состоянии ПС2 уменьшилось до 10,8%, ПС1 снизилось до 17,5%, а доля пациентов в ДС1 значительно увеличилась до 39,4%.

Эти результаты демонстрируют важность продолжения исследований влияния стволовых клеток на состояние пациентов при различных заболеваниях для определения их эффективности и оптимизации методик лечения.

В четвертой главе диссертант описывает анализ иммунного статуса у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и ОЗНК. Анализ

иммунного статуса у пациентов с ИБС показал, что уровень Т-лимфоцитов составлял $60,8 \pm 1,4\%$, что свидетельствует о сохранении клеточного иммунитета. Т-хелперы были снижены до $45,7 \pm 2,1\%$, указывая на сниженную активность в регуляции иммунного ответа. Цитотоксические Т-лимфоциты на уровне $35,8 \pm 2,3\%$ могут уничтожать инфицированные клетки, в то время как ЕКТ и естественные киллеры показывали снижение, что может свидетельствовать о нарушении натурального иммунитета и недостатке иммуноглобулина М, обусловленного снижением В1-лимфоцитов до $4,3 \pm 1,3\%$. У пациентов с ЦП наблюдается значительное снижение ЕКТ до $10,2 \pm 2,1\%$ и естественных киллеров - до $10,0 \pm 2,9\%$, что указывает на угнетение неклеточного иммунного ответа. Также было зафиксировано снижение В-лимфоцитов до $25,5 \pm 2,1\%$ и В1-лимфоцитов до $5,0 \pm 0,3\%$, что отражает снижение адаптивного иммунного ответа и нарушение функции иммунной системы в ответ на патологические изменения в печени. Для пациентов с ОЗНК до терапии было характерно снижение иммунного статуса, что может способствовать развитию инфекционных осложнений. После клеточной терапии наблюдалось улучшение иммунного ответа: уровень Т-лимфоцитов увеличивался до $80,0 \pm 1,2\%$, что свидетельствует о активации иммунной системы. Увеличение уровня В-лимфоцитов до $20,0 \pm 3,2\%$ и В1-лимфоцитов - до $6,0 \pm 1,9\%$ подтверждает улучшение их способности к адаптивному иммунному ответу. Диссертант подчеркивает важность мониторинга иммунного статуса в оценке эффективности клеточной терапии и необходимость адаптации лечебных стратегий в зависимости от особенностей заболевания и изменений иммунной системы у разных групп пациентов. Результаты сравнительного анализа иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до клеточной терапии показали, что у пациентов с ИБС, ЦП и ОЗНК наблюдались различные уровни иммунных показателей, что указывает на индивидуальные особенности иммунного ответа, связанные с их заболеваниями. В целом, у всех трех групп были зафиксированы сниженные уровни некоторых категорий иммунных клеток, что могло повлиять на их уязвимость к инфекциям и другим осложнениям.

Диссертантом установлено, что через три месяца после терапии наблюдалось дальнейшее значительное улучшение в иммунных показателях у пациентов с ИБС и ОЗНК. У этих групп увеличивалось не только количество Т-лимфоцитов, но и функциональная активность Т-хелперов и естественных киллеров, что способствует улучшению общего иммунного ответа и поддержанию регенерации тканей. Пациенты с ЦП показывали незначительное улучшение в уровнях некоторых иммунных клеток, что

может свидетельствовать о начале позитивной динамики, хотя общий прогресс и остается ограниченным. Диссертант подчеркивает важность потенциала клеточной терапии в восстановлении иммунной функции и поддержке регенерации тканей у пациентов с серьезными заболеваниями, и необходимости индивидуального подхода в лечении, особенно у пациентов с циррозом печени, где восстановительные процессы могут быть затруднены из-за хронического характера заболевания.

В пятой главе описаны данные, характеризующие качество жизни у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до проведения клеточной терапии и через три месяца после начала клеточной терапии. Диссертантом установлено, что клеточная терапия значительно влияет на улучшение качества жизни у пациентов с ИБС, ЦП и ОЗНК. Перед началом терапии у всех групп пациентов отмечались низкие показатели качества жизни, преимущественно связанные с физическими ограничениями и психоэмоциональными трудностями. Через три месяца после применения стволовых клеток у пациентов с ИБС наблюдались улучшения в эмоциональном состоянии и физической активности, свидетельствующие о значительном снижении симптомов заболевания и увеличении уровня энергии. Это приводило к повышению их способности выполнять ежедневные задачи и улучшению общего самочувствия. У больных с ЦП также были зафиксированы улучшения, включая снижение болевых ощущений и улучшение психического состояния. Эти изменения способствовали повышению их общей активности и снижению утомляемости, что является значительным достижением, учитывая тяжесть основного заболевания. У пациентов с ОЗНК после клеточной терапии произошло значительное улучшение физических функций и снижение симптомов, связанных с болями в нижних конечностях, что улучшило их социальное взаимодействие и качество жизни в целом. Диссертантом продемонстрировано, что клеточная терапия не только способствует физическому восстановлению, но и значительно улучшает психологическое и социальное благополучие пациентов, что подчеркивает важность этого подхода в комплексном лечении серьезных заболеваний.

Таким образом, диссертантом выявлено, что клеточная терапия способствует значительному улучшению функционального состояния, иммунного статуса и качества жизни у пациентов с такими серьезными заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, цирроз печени и облитерирующие заболевания нижних конечностей. Эти результаты подчеркивают потенциал клеточной терапии в качестве эффективного средства для восстановления здоровья и улучшения благополучия пациентов,

одновременно указывая на необходимость дальнейших исследований для оптимизации лечебных стратегий. Особое внимание в дальнейших исследованиях следует уделить адаптации подходов к лечению, учитывая специфику заболеваний и индивидуальные характеристики пациентов, что может способствовать повышению эффективности клеточной терапии и минимизации возможных рисков.

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, полностью соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам. Диссертация написана хорошим литературным языком, последовательность изложения материала удобна для понимания и закономерно подводит к выводам.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, имелись некоторые опечатки, стилистические и грамматические ошибки, которые легко устранимы. Тем не менее, в ходе анализа диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В какой степени результаты исследования подтверждают возможность использования клеточной терапии для улучшения иммунного ответа у пациентов с ЦП, учитывая отсутствие значительного улучшения функционального состояния у этой группы пациентов после терапии? Не могли бы Вы назвать потенциальные факторы, которые бы повысили эффективность клеточной терапии в этой подгруппе?

2. Можете ли Вы объяснить механизмы, по которым стволовые клетки влияют на улучшение показателей качества жизни у пациентов с ОЗНК? Какие конкретные изменения в иммунологическом профиле после клеточной терапии коррелируют с улучшением состояния этих пациентов?

3. Учитывая изменения в популяциях лимфоцитов у пациентов с ИБС после введения стволовых клеток, какие дополнительные исследования Вы бы предложили для более глубокого понимания взаимосвязи между клеточной терапией и иммунной системой в контексте ишемической болезни сердца?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит основные положения проведённой научно-исследовательской работы и даёт полное представление о выполненном исследовании. Научные положения, выводы и заключение, сформулированные в автореферате, полностью соответствуют содержанию диссертации. Автореферат изложен на 21 странице, содержит выводы, практические рекомендации, а также список опубликованных научных трудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Иргашевой Джамили Закировны на тему «Физиологические особенности стволовых клеток, применяемых для лечения различных заболеваний в Таджикистане» представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – Физиология, 14.02.02 – Эпидемиология является самостоятельным, законченным квалификационным научно-исследовательским трудом, в котором решена актуальная задача использования стволовых клеток с установлением критериев оценки эффективного и безопасного их использования в медицине. По своей актуальности, новизне и объёму исследований, теоретическому и практическому значению, сделанными выводами и практическими рекомендациями диссертационная работа Иргашевой Джамили Закировны полностью соответствует всем требованиям раздела 3 пункта 31, 33, 34 «Порядок присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267 (с внесением изменений и дополнений 26 июня 2023 года, № 295), предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – Физиология, 14.02.02 – Эпидемиология.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой нормальной
физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
Заслуженный работник высшей
школы РФ, д.м.н., профессор


Шахматов Игорь Ильич

Подпись д.м.н., профессора Шахматова Игоря Ильича заверяю:

Начальник управления кадров Мякушев Е. А.

Контактная информация: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126, учебный корпус № 4 АГМУ.

Телефон: +7 (3852) 566-928, +7-903-947-97-23.

Электронная почта: k-normfiz@asmu.ru